

Klinische Relevanz der Endotoxinaemie bei
gramnegativer Peritonitis

Inaugural - Dissertation
zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von Michael Krug
aus Remscheid

1984

Aus der chirurgischen Klinik des Universitäts-
klinikums Charlottenburg der
Freien Universität Berlin

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. E. S. Bücherl

Gastroenterologische Arbeitsgruppe

Leitung:

Prof. Dr. H. G. Beger

Klinische Relevanz der Endotoxinaemie bei
gramnegativer Peritonitis

Inaugural - Dissertation
zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von Michael Krug
aus Remscheid

Referent: Prof. Dr. H. G. Beger

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Th. Karavias

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen
Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 12. 12. 1984

<u>Zusammenfassung</u>	1
1. <u>Einleitung</u>	3
1.1 Struktur und Herkunft des Endotoxins	3
1.2 Biologische Aktivitäten des Endotoxins	5
1.3 Pathophysiologie der Endotoxinaemie	6
1.4 Entotoxinnachweis	7
1.5 Aufgabenstellung	8
2. <u>Patienten</u>	10
3. <u>Methoden</u>	14
3.1 <u>Endotoxinbestimmungen</u>	14
3.11 Peritonitisflüssigkeit	14
3.111 Prinzip des LAL-Testes	14
3.112 Durchführung des LAL-Testes	15
3.12 Plasma phenolextrahiert	17
3.121 Prinzip der Phenolextraktionsmethode	17
3.122 Durchführung der Phenolextraktions- methode	17
3.2 <u>Auswertungsparameter</u>	19
3.21 Endotoxinmessungen während der ersten 48 h	19
3.22 Tagesprofil der Endotoxin-Konzentrationen	19
3.23 Endotoxinmessungen in den letzten 72 h	20
3.24 Bildung von Mittelwerten der Endotoxin- Konzentrationen	20
3.25 Endotoxin-Index	21
3.3 Bakteriologie	21
3.4 Blutzellzählung	23
3.5 Kreatininbestimmung	23
3.6 Temperaturmessung	24

3.7	<u>Statistik</u>	24
3.71	Mittelwert, Standardabweichung, Variationskoeffizient	24
3.72	Vierfelder - χ^2 Test	24
3.73	U-Test von Wilcoxon, Mann und Whitney	24
3.74	K-2 Felder χ^2 Test	25
4.	<u>Verlauf und Therapie</u>	26
5.	<u>Ergebnisse</u>	31
5.1	Endotoxinbestimmungen	31
5.2	Tagesprofile der Endotoxin-Konzentrationen	34
5.3	Endotoxinmessungen während der ersten 48 h und der letzten 72 h	36
5.4	Mittelwerte der Endotoxin-Konzentrationen während der ersten 48 h, der gesamten Beobachtungszeit und der letzten 72 h	37
5.5	Endotoxin-Index	39
6.	<u>Diskussion</u>	41
6.1	Allgemeines	41
6.2	Endotoxinnachweis bei Patienten mit bakterieller Peritonitis oder anderen gramnegativen Infektionen	41
6.3	Tagesprofile der Endotoxin-Konzentrationen	44
6.4	Korrelation zwischen Endotoxinaemie und klinischem Verlauf	44
6.5	Klinische Bedeutung des Endotoxin-nachweises	45
6.6	Die Endotoxikose	46
7.	<u>Zusammenfassung der Ergebnisse und Beantwortung der eingangs gestellten Fragen</u>	48

8. Literaturverzeichnis

9. Patientendatei

Klinik und Therapie

Endothel-Infektionen

Endothel-Infektionen

Endothel-Infektionen

Endothel-Infektionen

Endothel-Infektionen

Endothel-Infektionen

Endothel-Infektionen

Endothel-Infektionen

Endothel-Infektionen

Endothel-Infektionen

Endothel-Infektionen

Endothel-Infektionen

Endothel-Infektionen

Endothel-Infektionen

Endothel-Infektionen

Endothel-Infektionen

Endothel-Infektionen

Endothel-Infektionen

Endothel-Infektionen

Endothel-Infektionen

Endothel-Infektionen

Endothel-Infektionen

Zusammenfassung

Es sollte untersucht werden, ob es bei Patienten mit bakterieller Peritonitis zu einer Endotoxinaemie kommt und ob Höhe, Dauer und Verlauf der Endotoxinaemie mit dem klinischen Verlauf korrelieren.

(Es wurden bei 14 Patienten an 134 Tagen 595 Blutproben entnommen und auf Endotoxin untersucht.)

Es wurden 14 Patienten mit gramnegativer Peritonitis untersucht. Das Alter der Patienten lag zwischen 40 und 80 Jahren; die Letalität betrug 57 %. Bei 7 Patienten war die Perforation eines intraabdominellen Hohlorgans, bei jeweils 2 Patienten die Pankreatitis und der Mesenterialinfarkt Ursache der Peritonitis.

Bei diesen 14 Patienten wurden an insgesamt 134 Tagen 595 Blutproben entnommen und auf Endotoxin untersucht. Dies geschah mit dem durch die Phenolextraktionsmethode modifizierten LAL Test. Alle Patienten entwickelten im Verlauf der Peritonitis eine Endotoxinaemie. Bei 11 von 14 Patienten war der Endotoxinnachweis während der ersten 48 h positiv; 6 von 14 Patienten wiesen an jedem Beobachtungstag wenigstens eine positive Endotoxinmessung auf.

Höhe, Dauer und Verlauf der Endotoxinaemie waren mit dem klinischen Verlauf korrelierbar. So waren die Endotoxinkonzentrationen bei den gestorbenen Patienten signi-

fikant höher als bei den überlebenden. Auch konnten an Tagen mit pathologisch veränderten Werten für Kreatinin, Thrombozyten, Temperatur und Leukozyten, zusammengefaßt im Endotoxinindex, signifikant höhere Endotoxinkonzentrationen gemessen werden als an Tagen mit normalen Laborwerten.

Die diagnostische und prognostische Bedeutung zeigen die Endotoxinmessungen während der ersten 48 h der Beobachtungszeit: 11 von 14 Patienten (77 %) wiesen während dieser Zeit eine Endotoxinaemie auf. Bei 6 von 8 der gestorbenen Patienten lag der Mittelwert der Endotoxinkonzentrationen über 1 ng/ml, während dies nur bei einem von den überlebenden Patienten der Fall war.

Somit gewinnt die Endotoxinbestimmung bei Patienten mit gramnegativer Peritonitis hinsichtlich der Diagnose und Verlaufsbeurteilung klinische Bedeutung.

1. Einleitung

Die bakterielle Peritonitis ist eine häufige chirurgische Erkrankung, die eine hohe Mortalität aufweist. So sterben in der Bundesrepublik Deutschland jährlich 17.000 bis 18.000 Menschen an den Folgen einer bakteriellen Peritonitis (47).

Die Erkrankung ist ein septisches Geschehen, dem ursächlich vor allem gramnegative Keime zugrunde liegen. In absteigender Reihenfolge der Häufigkeit finden sich: E.coli, Klebsiella, Aerobacter aerogenes, Proteus und Bacteroides (37).

Alle gramnegativen Bakterien besitzen als Strukturbestandteil der Zellwand Endotoxin, das viele Autoren als den ursächlichen Faktor in dem pathophysiologischen Geschehen der bakteriellen Peritonitis ansehen (3, 6, 37, 42).

1.1 Struktur und Herkunft des Endotoxins

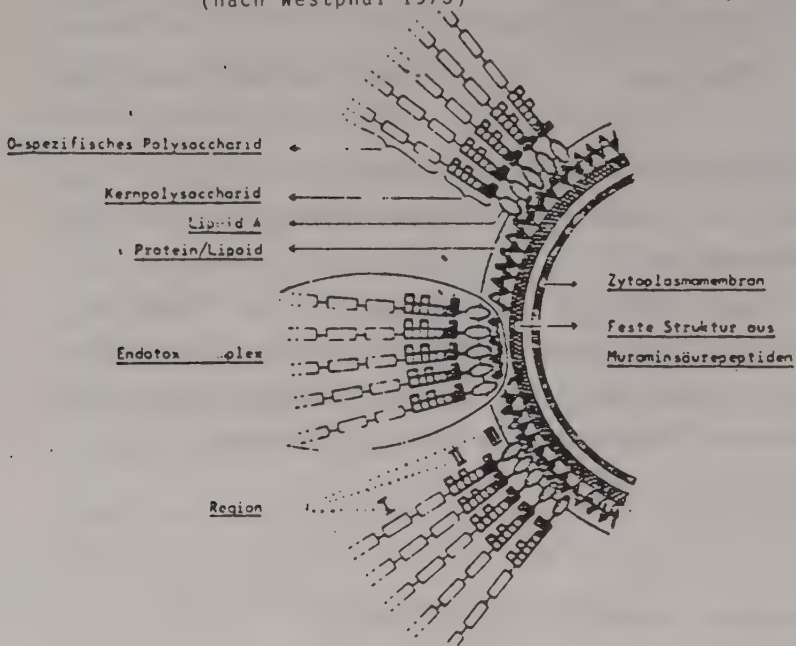
Endotoxin wird bei Teilungsvorgängen und bei dem Zerfall gramnegativer Keime freigesetzt (43). Der chemischen Struktur zufolge ist Endotoxin ein Lipopolysaccharid (LPS) mit einem Molekulargewicht von 200.000. Dieses Makromolekül setzt sich aus drei Komponenten mit unterschiedlicher chemischer und biologischer Eigenschaft zusammen.

Abbildung 1: Schematische Darstellung einer gramnegativen Zellwand mit der Struktur der Lipopolysaccharide (Salmonella-Typ)

Region I : O-spezifisches Polysaccharid

Region II : Kernpolysaccharid ("core-antigen")

Region III : Lipoid A
(nach Westphal 1975)



Region I liegt am weitesten von der Zellwand entfernt und besteht aus sich wiederholenden Polysaccharideinheiten, die Träger der O-Antigene und somit die typenspezifische Immundeterminante der Bakterien sind.

Region II des LPS besteht ebenfalls aus einem Polysaccharid, das als Kernantigen die gruppenspezifische Immundeterminante ist. Region III besteht aus einem Lipid (Lipid A), das die Verbindung des LPS zur Bakterienwand herstellt. Das Lipid A ist für alle Bakterienarten identisch und stellt die toxische Komponente des LPS dar (38, 43, 44).

Das bei einer bakteriellen Peritonitis im Blut nachgewiesene Endotoxin stammt hauptsächlich aus dem Zerfall gramnegativer Bakterien im Darmlumen (8, 9). Die Peritonitis zerstört die physiologische Darmmembranbarriere für intestinales Endotoxin. Dieses gelangt in die Peritonealhöhle und von dort entweder über die Lymphbahnen des Peritoneums und den Ductus Thoracicus ins Blut (10, 16) oder über die Pfortader und eine in ihrer Endotoxinclearencefunktion gestörte oder überforderte Leber in den systemischen Kreislauf (16, 26, 38, 42).

1.2 Biologische Aktivitäten des Endotoxins

Die biologischen Aktivitäten des Endotoxins sind seit langem Gegenstand intensiver Forschung. Von den vielen der bisher beschriebenen Wirkungen des Endotoxins im Organismus sind die folgenden in klinischer Hinsicht

am relevantesten:

- Leukozytose, Leucopenie
- Komplementaktivierung
- Aktivierung des Gerinnungssystems
- Lokale Schwartzmann Reaktion
- Serotonin- und Histaminfreisetzung
- Mikrozirkulationsstörungen
- Mitogene Aktivität
- Induktion der Prostaglandinsynthese

(1, 2, 17, 25, 27, 31, 32, 35, 36, 42, 43, 44)

1.3 Pathophysiologie der Endotoxinaemie

In der Frühphase der Endotoxinaemie kommt es durch Einwirkung des LPS auf Mastzellen zur Freisetzung von Mediatoren, vor allem Serotonin, Histamin und Kinine (32, 33, 36). Der Histaminspiegel im Blut wird zusätzlich durch Endotoxin induzierte Aktivitätssteigerung der Histidin Decarboxylase erhöht (36). Die vasoaktiven Substanzen bewirken eine Mikrozirkulationsstörung mit Blut Pooling im Kapillarbereich und vermehrter Kapillarfiltration in den interstitiellen Raum (17, 32, 33, 34, 42). Weiterhin kommt es zu einer Leuco- und Thrombopenie (1, 2). Gleichlaufend führt die Endotoxinaemie über eine direkte Wirkung auf den Hypothalamus und über Prostaglandine als Mediatoren zu einer Hyperthermie (44, 45). Diese kann im Zusammenhang mit den Endotoxin induzierten Mikrozirkulationsstörungen zu dem sogenannten warmen Typ des septischen Schocks führen, der mit

erhöhtem Herzzeitvolumen und erniedrigtem peripheren Widerstand einhergeht (17, 33). In dieser Phase der Endotoxinaemie sterben über 60 % der Patienten (18).

Im weiteren Verlauf der Erkrankung führt Endotoxin über Wirkung auf Granulozyten, Thrombozyten, Endothelzellen und das Komplementsystem zu einer Aktivierung des Gerinnungssystems (25, 27, 31, 35). Die hieraus resultierende disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) hat besonders in Lunge, Niere und Gehirn typische Funktionsstörungen zur Folge (27, 33). Diese kennzeichnen klinisch zusammen mit dem kalten Typ des septischen Schocks, der mit einem erhöhten peripheren Widerstand, erniedrigten Herzzeitvolumen und arterieller Hypotension einhergeht, die Spät- oder Manifestationsform des septischen Geschehens.

1.4 Endotoxinnachweis

Der Nachweis von Endotoxin in wäßrigen Flüssigkeiten gelingt problemlos mit dem Limulus Amöbozyten Lysat Test (LAL Test), der auf der Gelierung von Endotoxin mit dem Lysat von Amöbozyten des Pfeilschwanzkrebses (Limulus Polyphemus) beruht (12, 29, 39, 32).

Bei Endotoxinbestimmungen in proteinreichen Flüssigkeiten wie dem menschlichen Plasma ergeben sich jedoch Störungen des Gelierungsprozesses durch Plasmaproteine, Antibiotika, Gallensäuren, Thrombin und

und Polynucleotide (12, 24, 34, 40) und sowohl falsch positive als auch falsch negative Ergebnisse.

Daher muß das menschliche Plasma vor dem Endotoxinnachweis mit dem LAL Test aufgearbeitet und einer Extraktion der Störfaktoren unterzogen werden.

Folgende Verfahren zur Plasmaaufbereitung sind bekannt:

- Extraktion von LPS mit 0,25n Essigsäure (4)
- Extraktion von LPS mit Polyäthylenglykol (30)
- Extraktion von LPS mit Butanol/Wasser (31)
- Chloroformextraktion von LPS (24)
- Hitzedenaturierung von Plasma (7)
- Phenolwasserextraktion von LPS (47)

Allen diesen Verfahren folgt dann in einem zweiten Schritt der Endotoxinnachweis mit dem LAL Test. Zur Zeit gibt es noch kein allgemein anerkanntes Verfahren zur Aufarbeitung des menschlichen Plasmas vor Anwendung des LAL Testes.

1.5 Aufgabenstellung

Es wird angenommen, daß die Endotoxinaemie auf Grund ihrer direkten und indirekten Einwirkungen auf Zell- und Organsysteme der wichtigste pathogenetische Faktor der gramnegativen Peritonitis ist.

Diese These beruht jedoch nur auf klinischen Beobachtungen, in vitro Versuchen und Tierexperimenten, bei denen Tieren unphysiologisch hohe Dosen von Endotoxin

injiziert wurden. Der direkte Nachweis von Endotoxin bei Patienten mit gramnegativer Peritonitis gelang bis jetzt wegen der Schwierigkeit der Endotoxinmessung in proteinreichen Flüssigkeiten nur in einem geringen Prozentsatz der Fälle und die gemessene Endotoxinaemie ließ sich nicht mit dem klinischen Verlauf korrelieren (6, 9).

In dieser Arbeit sollen die Endotoxinmessungen mit dem durch die Phenolwasserextraktionsmethode modifizierten LAL Test durchgeführt werden, der eine höhere Sensivität besitzt als andere Endotoxinnachweismethoden (47).

Es sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Kommt es bei bakterieller Peritonitis zu einer meßbaren Endotoxinaemie?
2. Kann im Peritonitis-Exsudat und in der Peritonitis-Lavageflüssigkeit Endotoxin nachgewiesen werden? Höhe und Dauer des Endotoxinnachweises in der Peritoneallavageflüssigkeit.
3. Besteht bei Patienten mit bakterieller Peritonitis eine Korrelation zwischen klinischem Verlauf und Endotoxinkonzentration?

2. Patienten:

Die Studie umfaßt 14 Patienten mit eitriger, gramnegativer Peritonitis.

Die Statistik des Alters aller Patienten, der männlichen, weiblichen, Überlebenden und gestorbenen Patienten ist in Tab. Nr. 1 zusammengestellt.

Bei allen Patienten war die Peritonitis mit eindeutigen Bauchbefund und pathologischen laborchemischen Peritonitisparametern, welche zusammenfassend in Tab. Nr. 2 dargestellt sind, eine klinische Diagnose. Bei 13 der 14 Patienten konnten gramnegative Keime in der Bauchhöhle nachgewiesen werden. Bei Patient Nr. 116 wurde keine Bakteriologie der Bauchhöhlenflüssigkeit durchgeführt. Der Peritonitisbeginn wurde anamnestisch zurückgerechnet und lag zwischen 1/2 und 21 Tagen vor stationärer Aufnahme. Das Intervall Peritonitisbeginn - stationäre Aufnahme und die Ausdehnung der Peritonitis der 14 Patienten sind in Tabelle Nr. 3 zusammengefaßt.

Das einzige Auswahlkriterium zur Aufnahme in die Studie ist die eitrige, gramnegative Peritonitis diagnostiziert anhand eindeutiger Bauchbefunde, pathologisch veränderter laborchemischer Peritonisparameter und bakteriologischen Nachweises von gramnegativen Bakterien in der freien Bauchhöhle.

Tabelle Nr. 1 Mittelwerte, Standardabweichung, Median, Min. und Max. des Alters aller Patienten, der männlichen, weiblichen, überlebenden und gestorbenen Patienten

Alter der Patienten	$\bar{x}$	SD	Median	Min.	Max.
Insgesamt	58,3	13,8	56,5	40	80
männlich	59,5	12,9	53,0	45	80
weiblich	57,0	15,6	45,0	40	80
überlebende	54,0	13,7	50,5	40	80
gestorbene	61,5	14,2	68,0	42	80

Tabelle Nr. 2 Wichtige laborchemische Parameter und Fieber der 14 Patienten (prä operativ)

Patient Nr.	Temperatur rec °C	Leukozyt. /mm ³	Thrombozyt. /mm ³	Kreati- nin mg/dl	Leta- tät
1	37 ⁶	11.300	253.000	3,0	Überl.
2	37 ⁶	8.400	85.000	3,8	Überl.
3	36 ⁶	10.800	208.000	1,2	Überl.
4	38 ⁴	15.000	412.000	0,8	Überl.
5	36 ⁵	10.000	186.000	1,0	Überl.
6	38 ²	6.000	150.000	0,9	Überl.
7	38 ²	8.200	154.000	1,3	Gest.
8	38 ²	2.400	53.000	2,0	Gest.
9	40 ⁴	24.200	85.000	3,0	Gest.
10	37 ⁶	7.600	256.000	3,5	Gest.
11	38 ⁸	14.600	184.000	3,9	Gest.
12	38 ²	3.400	43.000	1,2	Gest.
13	38 ⁶	11.400	144.000	2,0	Gest.
14	36 ⁸	11.000	93.000	3,9	Gest.
Mittelwert	38 ⁰	10.300	165.000	2,3	

Tabelle Nr. 3

Dauer der Peritonitis vom Symptombeginn - OP

Ausdehnung der Peritonitis

Patient Nr.	Dauer der Peritonitis bis zum OP-Zeitpunkt in Tagen	Ausdehnung
1	12,5	diffuse eitrige Peritonitis
2	3	lokale Unterbauchperitonitis
3	4	diffuse eitrige Peritonitis
4	5	Oberbauchperitonitis
5	4	Unterbauchperitonitis
6	0,5	diffuse eitrige Peritonitis
7	21	diffuse eitrige Peritonitis
8	2	diffuse eitrige Peritonitis
9	6	diffuse eitrige Peritonitis
10	14	diffuse eitrige Peritonitis
11	6	Oberbauchperitonitis
12	18	diffuse eitrige Peritonitis
13	1	Unterbauchperitonitis
14	4	diffuse eitrige Peritonitis

Tabelle Nr. 4 Patientendaten, Ursache und Diagnose
bei 14 Peritonitiskranken

<u>Patienten</u>						
Nr.	Name	Alter (Jahre)	Geschl.	Ursache	Diagnose	Therapie
1	A.A.	80	m	Ulcusperforation	U. d.	Ü, KPS
2	K.E.	45	m	Mesenterial- infarkt	Mesenterial- infarkt	DR
3	B.H.	48	m	Ulcusperforation	U. v.	Ü, KPS
4	K.K.	53	m	Ulcusperforation	U. d.	Ü, KPS
5	H.K.	40	w	Appendixper- foration	Appendicitis	Ü
6	H.S.	58	m	Ulcusperforation	U. v.	Ü, KPS
7	E.B.	63	m	Leberabszeß	Subphren. Abszeß	D, KPS
8	R.B.	42	w	Sigmaperforation	Diverticu- litis	D, KPS
9	M.C.	45	w	Eitr. Peritoni- tis	Uterusextir- pation	KPS
10	G.H.	69	w	Sigmaperforation	Sigma-Rectum Ca	D, AP, KPS
11	H.R.	55	w	Pankreatitis	Pankreatitis	KPS
12	H.S.	68	w	Pankreatitis	Pankreatitis	KPS
13	H.T.	80	w	Ileus	Gallenstein- ileus	DR, KPS
14	L.W.	70	m	Mesenterial- infarkt	Mesenterial- infarkt	DR, KPS

Ü = Überernährung
 KPS = kontinuierliche Peritonealspülung
 D = Drainage
 AP = Anus praeter
 DR = Dünndarmresektion

3. Methoden

3.1 Endotoxinbestimmungen

3.1.1 Peritonitisflüssigkeit:

Endotoxin wurde in der Bauchhöhlenflüssigkeit der Peritonitis-Patienten mit einem modifizierten Limulus Amöbozyten Lysat Test (LAL Test) bestimmt.

3.1.1.1 Prinzip des LAL Testes

Das Lysat von Amöbozyten, Blutkörperchen des Pfeilschwanzkrebse (*Limulus polyphemus*), bildet zusammen mit Endotoxin ein Gel (12, 29, 39, 40). Geringste Konzentrationen von Endotoxin sind fähig, diese Gelation hervorzurufen, und der Umfang der Gelation hängt von der Konzentration des Endotoxins ab (34, 46). Dem Gelierungsprozeß liegt eine enzymatische Reaktion zugrunde (41). Endotoxin ist Startreagenz der Reaktion. Es aktiviert ein Proclotting Enzym, das in seiner aktivierten Form in Anwesenheit von Ca^{++} ein Agglutinin in drei Peptidketten spaltet. Zwei der drei Ketten bilden die Gelmatrix (39, 41, 46).

So erweist sich der LAL Test als ein empfindliches Verfahren zum Nachweis und zur Bestimmung der Konzentration von Endotoxin in der Bauchhöhlenflüssigkeit (8, 21, 25, 22, 34, 46).

3.112 Durchführung

Zur Durchführung der LAL-Tests wurden folgende Geräte verwendet: Metallblockthermostat (Firma Liebig), Eppendorf Schüttelmixer, Eppendorf Pipetten, Eppendorf Reagenzgefäße, Heißluftsterilisator, Reagenzgläser 6 x 50 mm, heparinisierte Spritzen, sterile Handschuhe. An Chemikalien wurden benötigt: Limulus-Amöbozyten-Lysat (Pyrogen^R Byk Mallinokrodt, Corp. Dietzenbach), E.coli Endotoxinstandard, Aqua dest. pyrogenfrei, Äthylenoxid, Äthanol 50 %.

Alle Kunststoffgeräte wurden vor Gebrauch mit Äthylenoxid, alle Glasgefäße bei 250⁰ C sterilisiert.

Das zu untersuchende Blut bzw. die Peritoneumsflüssigkeit wurden mit 800 g zentrifugiert. Das so erhaltene Plasma bzw. der Überstand der Peritonealflüssigkeit wurden bis zur Bestimmung bei - 28⁰ C gelagert. Vor der Endotoxinmessung wurde jede Probe gut durchgemischt und zu 1 : 10 und 1 : 100 mit pyrogenfreiem Wasser verdünnt. Die Verdünnungen wurden zur Herabsetzung der Wirkung von Inhibitoren und zur halbquantitativen Messung der Endotoxinkonzentration im Sinne der Verdünnungsreihe durchgeführt. Ziel der Verdünnung bezüglich der halbquantitativen Bestimmung der Endotoxinkonzentration war es, durch die Verdünnung eine Konzentration des Endotoxins zu erreichen, die an der Empfindlichkeitsgrenze des LAL-Testes lag

(1×10^{-11} g LPS/ml).

Das Plasma wurde solange verdünnt, bis der LAL-Test negativ wurde. Die letzte positive LAL-Reaktion wurde mit der Testempfindlichkeit gleichgesetzt. Nun multiplizierten wir den Verdünnungsfaktor mit der Empfindlichkeitsgrenze und erhielten so die aktuelle Konzentration des LPS in der Probe. Nun wurden 20 µl LAL in Glasröhrchen pipettiert und dazu je 20 µl der Endotoxinprobe und ihrer Verdünnungsstufen hinzugegeben. Die Röhrchen wurden mit Parafilm verschlossen und für eine Stunde bei 37° C inkubiert.

Der Test wurde als positiv bewertet, wenn sich nach einer Stunde ein festes trübes Gel gebildet hatte, das bei Kippen des Röhrchens in vertikaler Richtung um 180° fest am Boden des Röhrchens haften blieb (12). Abfließen der Flüssigkeit oder alleiniges Ausflocken wurden als negatives Ergebnis beurteilt.

Eine halbquantitative Bestimmung der Endotoxinkonzentration wurde durch Vergleich der sich entsprechenden Verdünnungen von bekanntem Endotoxinstandard und Probe ermittelt.

Zur Positivkontrolle wurde ein Teil des Endotoxinstandards mit einer pyrogenfreien Plasmaverdünnung (1 : 10 mit Wasser) bis auf 1 ng/ml verdünnt und bei jedem LAL-Ansatz mitbestimmt. Als Negativkontrolle diente das zuvor benutzte pyrogenfreie Wasser.

3.12 Plasma phenolextrahiert

Endotoxin wurde in dem Plasma der Peritonitis-Patienten mit dem durch eine Phenolextraktionsmethode modifizierten LAL-Test bestimmt.

3.121 Prinzip der Phenolextraktionsmethode

Bei Endotoxinbestimmungen im Plasma mit dem wie unter 3.111 beschriebenen LAL-Test ergeben sich falsch negative Ergebnisse durch die inhibitorische Wirkung von Plasmaproteinen, Antibiotika und Gallensäuren (34), falsch positive Ergebnisse durch Thrombin, Trypsin und Polynucleotide (12, 24, 40). Daher wurde bei jeder Blutprobe zunächst eine Phenolextraktionsmethode durchgeführt, die das Endotoxin aus dem Plasma in eine wäßrige, inhibitoren- und aktivatorenfreie Phase überführt. Dieses phenolextrahierte Plasma wurde nun mit dem LAL-Test auf Endotoxin untersucht.

3.122 Durchführung

Zur Durchführung der Phenolextraktion wurden folgende Geräte verwendet: Molekularfilter MG 25000 (Centriflo Membrankegel Typ CF₂₅, Amicon), Zentrifuge, sterile Reagenzgläser, Metallblockthermostat, spitzes Zentrifugenglas, Exikkator.

An Chemikalien wurden benötigt: Pyrogenfreies Wasser, Phenol, Diäthyläther.

500 ul Heparinplasma wurden zur Entsalzung auf ein steriles Molekularfilter gegeben und 30 Minuten mit 900 g zentrifugiert. Der dabei entstehende Plasmafiltratrückstand (ca. 100 ul) wurde in ein steriles Reagenzglas pipettiert. Das Filter wurde mit 400 ul pyrogenfreiem Wasser gewaschen und das entstandene Gemisch wurde ebenfalls in das Reagenzglas gegeben. Zu dieser Plasmaverdünnung gaben wir 2 ml Phenolwasser und inkubierten für 10 Minuten bei 69° C. Nun wurde die Probe auf 0° C abgekühlt und 10 Minuten mit 2000 g zentrifugiert. Nach der Zentrifugation bilden sich im Reagenzglas 3 Phasen:

Am Boden ein Phenol-Plasma-Gemisch, in der Mitte eine Interphase und darüber eine Wasserphase, in der sich die Endotoxine befinden. Diese Phase wurde in ein spitzen Zentrifugenglas gefüllt und im Exikkator getrocknet. Die Probe wurde in 200 ul pyrogenfreiem Wasser gelöst und 3 x mit Diäthyläther gewaschen, um Phenolreste zu entfernen. Nach erneutem Trocknen wurde die Probe im Ursprungsvolumen gelöst.

Dieser so hergestellte Plasmaphenolextrakt wurde dann mit dem LAL-Test auf Endotoxin untersucht.

3.2 Auswertungsparameter

3.21 Endotoxinmessungen während der ersten 48^h

Um Aussagen über die diagnostische Relevanz der Endotoxinmessungen für die eitrige Peritonitis machen zu können, wird für jeden Patienten aufgezeichnet, ob während der ersten 48^h der Beobachtungszeit ein positiver Endotoxinbefund erhoben werden kann. Die Prozentzahl der Patienten mit positivem Endotoxinbefund ist die Meßzahl für die Sensivität der Endotoxinbestimmung als diagnostisches Kriterium für die eitrige Peritonitis.

3.22 Tagesprofil der Endotoxin-Konzentrationen

Um ein möglichst genaues Bild der Endotoxinaemie zu erhalten und um abschätzen zu können, wieviele Endotoxin-nachweise pro Tag notwendig sind, um zuverlässige Aussagen über die Endotoxinaemie zu erhalten, wurde bei Patienten unter Berücksichtigung der Schwere ihrer Erkrankung stündlich, bei anderen Patienten zweistündlich, Blut auf Endotoxin untersucht. Die Anzahl der Patienten mit stündlichen und zweistündlichen Blut-abnahmen wurde aufgezeichnet. Anhand der erhaltenen Endotoxinmessungen wurde für jeden einzelnen Patienten ein Tagesprofil der Endotoxinkonzentration erstellt.

3.23 Endotoxinmessungen in den letzten 72^h

Weiterhin wird für jeden Patienten im einzelnen dokumentiert, ob während der letzten 72 h der Beobachtungszeit ein positiver Endotoxinbefund erhoben werden kann. Die Patienten werden in die Gruppe der Überlebenden und der Gestorbenen eingeteilt und es wird für jede Gruppe die Prozentzahl der Patienten mit positivem Endotoxinbefund angegeben.

3.24 Bildung von Mittelwerten der Endotoxinkonzentrationen für die Gruppe der Überlebenden und der gestorbenen Patienten

Es sollen die Mittelwerte aller gemessenen Endotoxin-konzentrationen der Patienten gebildet und in Abhängigkeit von dem klinischen Verlauf bewertet werden. Damit soll untersucht werden, ob die Schwere der Peritonitis mit den Endotoxinbefunden korrelierbar ist. Als Kriterium für die Schwere der Erkrankung wird die Tatsache herangezogen, ob der jeweilige Patient überlebt hat oder ob er an den Folgen der eitrigen Peritonitis verstorben ist. Demzufolge werden die Patienten in die Gruppe der Überlebenden und der Gestorbenen eingeteilt.

Für alle Patienten wird der Mittelwert der gemessenen Endotoxinkonzentrationen im Blut während der ersten 48 h, der gesamten Beobachtungszeit und der letzten 72 h ermittelt. Nun wird mit Hilfe des Wilcoxon-Testes errechnet, ob signifikant höhere Endotoxinkonzentrationen in der Gruppe der Gestorbenen gemessen worden sind als in der Gruppe der Überlebenden.

3.25 Endotoxin-Index

Zur Objektivierung einer Korrelation zwischen klinischem Zustand und Höhe der Endotoxinkonzentration während des Peritonitisverlaufs wurde ein Endotoxin-Index definiert. Aus den 4 klinischen Parametern: Fieber (Trec 38° C), Leukozytose ($> 8000/\text{mm}^3$), Leucopenie ($< 4000/\text{mm}^3$), Thrombozytopenie ($< 150.000/\text{mm}^3$) sowie Niereninsuffizienz (Kretinin $> 1,5$ mg/dl). Endotoxin-Index positiv war, wenn alle 3 von 4 dieser für eine Endotoxinwirkung im Körper gleichwertig sprechenden Parameter pathologisch im o. g. Sinne verändert waren.

3.3 Bakteriologie

Die bakteriologische Untersuchung der Bauchhöhlenspülflüssigkeit wurde durchgeführt, um die durch intraoperativen Bauchbefund, klinische und laborchemische Peritonitisparameter gestellte Diagnose der gramnegativen eitrigen Peritonitis sichern zu können.

Intraoperativ wurden bei 14 Patienten 10 ml der Bauchhöhlenflüssigkeit unter sterilen Kautelen abgenommen und in einem sterilen Röhrchen dem Medizinaluntersuchungsamt II, Fürstenbrunnerweg 30, zugestellt.

Zur bakteriologischen Untersuchung des Blutes und des Peritonealdialysats werden je zwei Tropfen der Probe mit einer sterilisierten Capillare in drei Reagenzgläser gegeben. Im ersten Reagenzglas befindet sich eine Nährbouillon mit Traubenzuckerzusatz (und ein Glasröhrchen, welches Gasbildung anzeigen kann). Im zweiten Reagenzglas befindet sich eine Leber-Bouillon zur Anzüchtung von Anaerobiern. Zum Clostridiennachweis wird dieses Reagenzglas mit einem Vaselinepfropf verschlossen, der bei Anwesenheit von Clostridien durch Gasbildung aus dem Reagenzglas gedrückt wird. Im dritten Reagenzglas befindet sich eine Nährbouillon ohne Zusätze. Diese Reagenzgläser werden 7 Tage bei 37° C bebrütet und während dieser Zeit einmal pro Tag auf Trübung untersucht. Eine Trübung der Bouillon zeigt Anwesenheit von Bakterien an.

Zur Differenzierung der Bakterien wird der Inhalt der Reagenzgläser auf einen Blutnährboden und einen Endoagar gegeben und 24 - 48 h bei 37° C bebrütet. Auf Grund der Morphologie der Bakterienkolonien auf dem Blutnährboden und dem Endoagar ist eine Differenzierung der Bakterienarten möglich. Die Bestimmung der Bakterienarten erfolgt mit Hilfe der bunten Reihe.

3.4 Blutzellzählung

a) Leukozyten:

Vollblut wird mit 3-prozentiger Essigsäure verdünnt. Hierdurch werden die Erythrozyten aufgelöst und die Leukozyten fixiert. Anschließend zählt man die Leukozyten in der Neubauer-Zählkammer aus. Der untere Normbereich beträgt für Erwachsene: 4.000 Leukozyten/ul Blut. Die relative Standardabweichung beträgt 10 %.

b) Thrombozyten:

Vollblut wird mit einer geeigneten hypotonen Lösung verdünnt. Nach Hämolyse der Erythrozyten werden die Thrombozyten in der Neubauer-Zählkammer im Phasenkontrastmikroskop ausgezählt. Der untere Normbereich dieser Methode beträgt 150.000 Thrombozyten/ ul Blut. Die relative Standardabweichung beträgt 10 %.

3.5 Kreatininbestimmung

Die Kreatininbestimmung beruht auf der Farbreaktion des Kreatinins mit alkalischer Pikratlösung (Jaffe-Reaktion), nach der Chasson-Methode für die automatische Analyse optimiert. Der untere Normwert der Methode beträgt für Männer 0,6 gm Kreatinin/ 100 ml Serum, der untere Normwert für Frauen 0,5 mg Kreatinin/ 100 ml. Die relative Standardabweichung beträgt 8 % (3).

3.6 Temperaturmessung

Die Temperatur der Patienten wurde mit einem Quecksilberthermometer rectal bestimmt.

3.7 Statistik

3.71 Mittelwert, Standardabweichung, Variationskoeffizient

Unter Annahme einer Normalverteilung werden in Tabelle 1 für das Alter der Patienten in den verschiedenen Gruppen und in Tabelle 2 für die Leukozytenzahl, die Temperatur, die Thrombozytenzahl und den Kreatininwert das arithmetische Mittel und die Standardabweichung berechnet.

In Tabelle Nr. 9 wurde das arithmetische Mittel der Endotoxinkonzentrationen bestimmt.

3.72 Vierfelder - χ^2 Test

In Tabelle Nr. 10 wird geprüft, ob signifikante Unterschiede der Endotoxinmessungen an Endotoxin-Index-positiven Tagen und an Endotoxin-Index-negativen Tagen gemessen werden. Diese Untersuchung wird mit dem Vierfelder - χ^2 Test durchgeführt.

3.73 U-Test von Wilcoxon, Mann und Whitney

In Tabelle Nr. 9 wird mit Hilfe des U-Testes von Wilcoxon, Mann und Whitney aufgezeigt, ob signifikante Unterschiede der Mittelwerte der Endotoxinkonzentration zwischen der Gruppe der Überlebenden und der gestorbenen Patienten bestehen.

3.74 Der K-2 Felder χ^2 Test

Mit dem K-2 Felder χ^2 Test soll in Tabelle Nr. 11 berechnet werden, ob an Endotoxin-Index-positiven Tagen signifikant höhere Endotoxinkonzentrationen gemessen werden als an Endotoxin-Index-negativen Tagen.

4. Verlauf und Therapie

Von den beobachteten 14 Patienten verstarben 8 (Letalität 57,1 %).

Bei 6 von 14 Patienten (42 %) trat im Verlauf der Peritonitis ein septischer Schock ein, bei 9 von 14 Patienten (63 %) eine Niereninsuffizienz, bei 9 von 14 Patienten eine pulmonale Insuffizienz und bei 5 von 15 (35 %) Patienten eine Herzinsuffizienz. Eine Reoperation war bei 6 von 14 (42 %) Patienten notwendig.

Tabelle Nr. 5 zeigt das Auftreten von Komplikationen im Krankheitsverlauf der 14 Patienten. Eine Niereninsuffizienz wurde angenommen bei einer Erhöhung des Kreatininspiegels über 1,4 mg/dl oder bei einer Oligurie von weniger als 20 ml Urin/h. Als pulmonale Insuffizienz galten ein $P_{O_2} < 60 \text{ mmHg}$ bei einem $P_{CO_2} > 50 \text{ mmHg}$ und einer $S_{O_2} < 90 \%$. Ein septischer Schock wurde diagnostiziert bei gleichzeitigem Auftreten von $T_{\text{rec}} > 38^\circ \text{ C}$, $RR < 80/60 \text{ mmHg}$, Leukozyten $> 8000/\text{ul}$ Blut, $BE < -8 \text{ mmol/l}$.

Eine Herzinsuffizienz wurde anhand klinischer Symptome, wie basale Rasselgeräusche der Lunge, Tachypneu, Tachycardie, gestaute Venen und Ödeme in den abhängigen Körperpartien, diagnostiziert.

Alle Patienten erhielten eine Intensivpflege und Intensivüberwachung einschließlich zentraler Venenkatheder und Blasenverweilkatheder. Frühpostoperativ mußten 10 von 14 Patienten mechanisch beatmet werden. Bei 2 Pat. wurde im weiteren Verlauf der Erkrankung wegen pulmonaler Insuffizienz eine Reintubation und mechanische

Beatmung notwendig. 13 von 14 Patienten erhielten systemisch Antibiotika unter Berücksichtigung von Keimbefund und Antobiogramm. Eine kontinuierliche Peritonealdialyse über am Ende der Operation eingelegte Tenkhoffkatheder mit der hyperosmolaren Peritonealdialyseflüssigkeit (GIK^R) wurde bei 12 von 14 Patienten durchgeführt. Bei Kreislaufschock wurden 5%ige oder 20%ige Plasma-Albuminlösungen unter Kontrolle des zentralvenösen Druckes infundiert. Weil hierdurch bei 8 von 14 Patienten der Schock nicht beseitigt werden konnte, wurden 8 von 14 Patienten mit Katecholaminen behandelt. Die wichtigsten therapeutischen Maßnahmen sind in Tabelle Nr. 5 dargestellt.

Die Sektionsbefunde der 8 gestorbenen Patienten sind in Tabelle Nr. 7 zusammengefaßt.

Patient Nr.	1	3	4	5	7	8	6	9	2	10	11	12	13	14
Peritonitisdauer (Tage)	4	2	2	2	4	17	1	12	2	9	13	8	1	6
Schüttelfrost	+				+		+							
Bewußtlosigkeit					+	+	+	+			+	+		
Niereninsuffizienz	+					+		+	+	+	+	+	+	+
Herzinsuffizienz						+		+		+	+		+	
Pulmonale Insuff.	+					+		+	+	+	+	+	+	+
Septischer Schock						+		+	+	+	+	+	+	+
Intraabdomineller Abszeß						+	+	+						
Reoperationen						+	+	+			+	+		+
überlebt (ü)/ verstorben (v)	ü	ü	ü	ü	ü	v	v	ü	v	ü	v	v	v	v

Patient Nr.	1	3	4	5	7	8	6	9	2	10	11	12	13	14
Peritonealdialyse (Tage)	8	12	19		12	18	7	12			23	46	8	13
Antibiotika	Ma Ge	Ma Ge	Gr Ge	Bi	St Se	Ge, Bi, Fl	Ge, Ba, Ge	Ge Ba		Se Ne	Ge, Ba, Se, Ne	Vi, Ba, Bi, Se	Gr Ge	Ge, Ba Ma
Beatmung	+				+	+		+	+	+	+	+	+	+
Bluttransfusionen (Anzahl)			6		4	34	9	2		2	8	+	2	2
Kortikosteroide											+			
Katecholamine					+	+		+	+	+	+	+	+	+

Ba = Baypen, Bi = Biklin
 Ge = Gernebcin, Gr = Grannaxin
 Ma = Mandokeff
 Ne = Neomycin
 Se = Securopen, St =
 Vi = Vibramycin
 Fl = Flagyl

Tabelle Nr. 7: Sektionsbefund der 8 gestorbenen
 Patienten

Patient Nr.	Sektionsbefund
7	Toxisches Herz-Kreislaufversagen
8	Toxisches Herz-Kreislaufversagen bei Peritonitis
9	Ø
10	Toxisches Herz-Kreislaufversagen, globale respiratorische Insuffizienz
11	Globalinsuffizienz bei septischem Schock
12	Rechtsherzversagen bei eitriger Bronchitis und Pankreatitis
13	Herz-Kreislaufversagen bei septischem Schock
14	Toxisches Herz-Kreislaufversagen (bei Narkoseeinleitung)

Im Peritonealdialysat waren 306 von 349 Proben (87,5 %) Endotoxin-positiv. Tabelle Nr. 9 zeigt für jeden Patienten im einzelnen die Endotoxinbestimmungen im Peritonealdialysat insgesamt, die positiven Endotoxinmessungen und die Beobachtungszeit.

Tabelle Nr. 9: Anzahl der Endotoxinmessungen im Peritonealdialysat von 14 Peritonitispatienten

Pat. Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Endotoxinbest. im PD	22	-	11	28	2	22	13	183	7	31	-	47	16	10
Endotoxin positiv im PD	9	-	3	27	0	14	11	148	4	29	-	36	16	9
Beobach- tungs- zeit in Tagen	8	-	3	14	2	15	13	16	4	11	4	29	5	5

überlebt | verstorben

Bei allen Patienten konnte im Verlauf der Peritonitis Endotoxin im Blut nachgewiesen werden. Bei 6 von 14 (43 %) Patienten konnte an jedem Tag der Beobachtungszeit Endotoxin im Blut nachgewiesen werden.

In Tabelle Nr. 10 sind die Tage mit positivem Endotoxinnachweis und die gesamte Tage zusammengefaßt.

Tabelle Nr. 10: Anzahl der Endotoxin-positiven
Tage/Gesamtstage

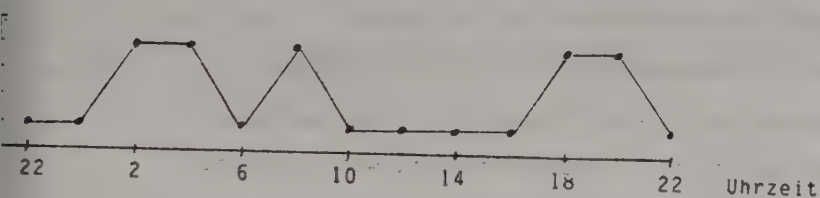
[illegible]

Abbildung Nr. 3:

Tagesprofil der Endotoxin-Konzentrationen

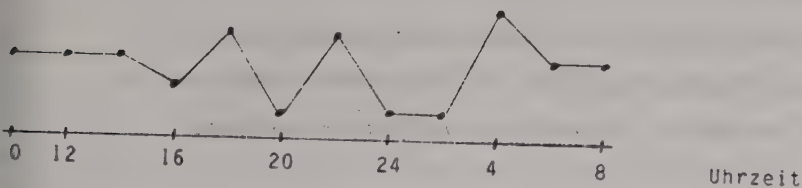
P a t i e n t N r . 1 4 :

Endotoxin-Konzentration in ng/ml logarithmisch aufgetragen



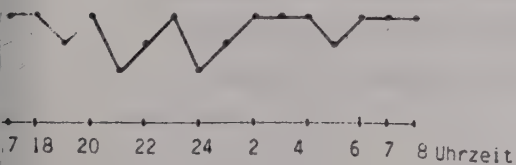
a t i e n t N r . 1 0 :

Endotoxin-Konzentration in ng/ml logarithmisch aufgetragen



t i e n t N r . 1 3 :

Endotoxin-Konzentration in ng/ml logarithmisch aufgetragen



Aus Abbildung Nr. 2 und 3 ist ersichtlich, daß die Endotoxinkonzentrationen im Blut erheblichen Schwankungen unterworfen sind. So springt die Endotoxinkonzentration bei Patient Nr. 8 am 7. Beobachtungstag von einer Messung zur anderen von 0 auf 1000 ng/ml und umgekehrt. Weiterhin fällt auf, daß bei Patient Nr. 8 zu Anfang der Erkrankung die Endotoxinkonzentrationen relativ niedrig sind. Nun folgt eine Phase steigender Konzentrationen; an den letzten beiden Tagen präfinal erreichen die Werte dann ihr Maximum.

Auch Patient Nr. 14 und Patient Nr. 10 zeigen stark schwankende Endotoxinkonzentrationen, während diese bei Patient Nr. 13 relativ konstant sind.

5.3 Endotoxinmessungen während der ersten 48 h und der letzten 72 h

Während der ersten 48 h des Beobachtungszeitraumes ergaben sich folgende Befunde: Im Blut wurden bei 78,6 % (11 von 14) der Patienten positive Endotoxinbefunde erhoben.

Während der letzten 72 h der Beobachtungszeit ergaben sich folgende Endotoxinbefunde: Im Blut war bei 4 von 6 der Überlebenden Patienten der Endotoxinnachweis positiv. Im Blut und im Peritonealdialysat der gestorbenen Patienten war bei jeweils 8 von 8 Patienten der Endotoxinnachweis positiv. Die Ergebnisse sind in Tabelle Nr. 11 dargestellt.

Tabelle Nr. 11: Endotoxinnachweis während der ersten 48 h und der letzten 72 h

Pat. Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Endotoxin in ersten 48 h	0	+	+	0	+	0	+	+	+	+	+	+	+	+
Endotoxin in den letzten 72 h	+	+	+	0	+	0	+	+	+	+	+	+	+	+
Letalität	überlebt						gestorben							

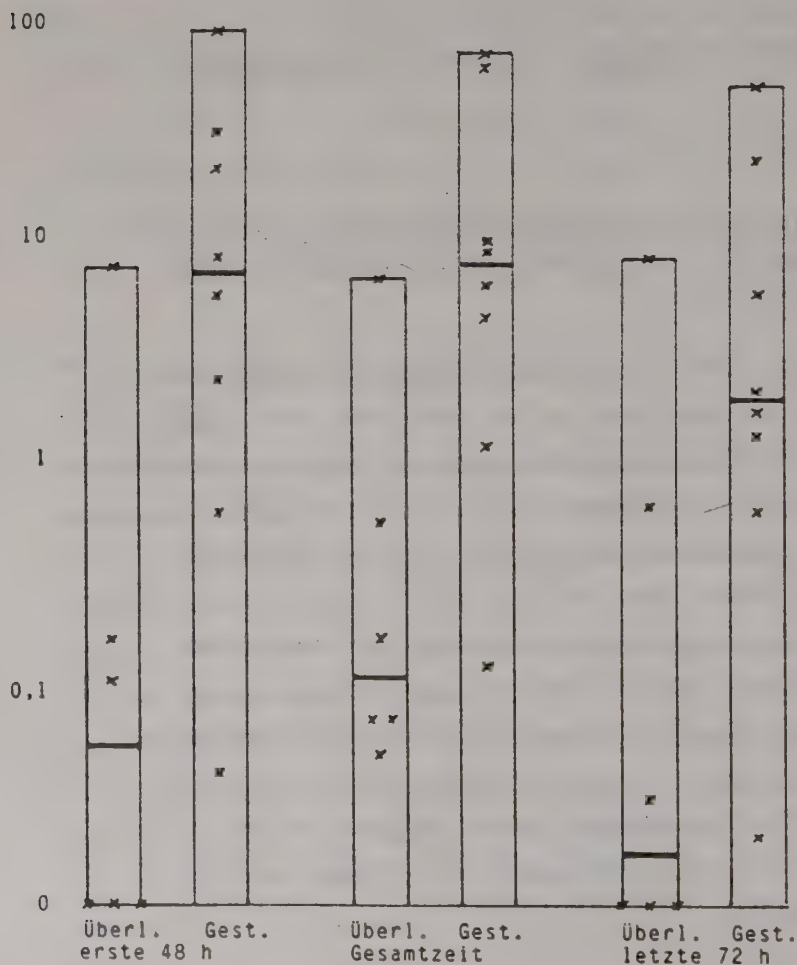
5.4 Mittelwerte der Endotoxinkonzentrationen während der ersten 48 h, der gesamten Beobachtungszeit und der letzten 72 h

Abbildung Nr. 4 zeigt den Mittelwert aller bei dem einzelnen Patienten im Blut gemessenen Endotoxinkonzentrationen während der ersten 48 h, der gesamten Meßzeit und der letzten 72 h. Es zeigt sich, daß die Gruppe der gestorbenen Patienten in allen drei Zeiträumen signifikant höhere Mittelwerte der Endotoxinkonzentrationen aufweist als die Gruppe der überlebenden Patienten. Dieser Unterschied zwischen den beiden Gruppen erwies sich nach dem Wilcoxon-Test während der ersten 48 h mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 2,5 % und während der gesamten Meßzeit und der letzten 72 h mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % als signifikant.

Abbildung Nr. 4:

Mittelwerte der Endotoxin-Konzentrationen bei Überlebenden und gestorbenen Patienten während der ersten 48^h, der gesamten Beobachtungszeit und der letzten 72^h und Meridiane der jeweiligen Werte

Endotoxin-Konzentration
ng/ml



5.5 Der Endotoxin-Index

Um festzustellen, inwieweit die Endotoxinkonzentrationen während des Peritonitisverlaufs mit dem klinischen Verlauf korrelieren, wurde den Endotoxin-Index-positiven und -negativen Tagen der jeweilige Endotoxinbefund zugeordnet. Tabelle Nr. 10 zeigt diese Zuordnung für positive und negative Endotoxinbefunde eines jeden Tages, Tabelle Nr. 11 für die höchste Endotoxinkonzentration eines jeden Tages. Von 62 Endotoxin-Index-positiven Tagen wurde an 55 Tagen Endotoxin im Blut nachgewiesen. Nur an 7 der nach klinischen Gesichtspunkten Endotoxin-positiven Tagen konnte kein Endotoxin im Blut gefunden werden. Von den insgesamt 72 Endotoxin-Index-negativen Tagen konnte jedoch an 32 Tagen ein positiver Endotoxinbefund erhoben werden. Der Unterschied der Endotoxinbefunde an den Endotoxin-Index-positiven und -negativen Tagen war nach dem Vierfeldertest auf dem 1 %Niveau signifikant. Ähnliches spiegelt Tabelle Nr. 11 wider: An Endotoxin-Index-positiven Tagen wurden signifikant höhere Endotoxinkonzentrationen gefunden als an Endotoxin-Index-negativen Tagen.

Tabelle Nr. 12:

Beziehungen zwischen dem klinischen Endotoxin-Index und den gemessenen Endotoxinwerten. Die Zahlen in der Spalte stellen die Anzahl der gemessenen Tage bei insgesamt 14 Patienten dar.

Endotoxin-Index	Endotoxinmessungen		Insgesamt Tage
	positiv	negativ	
positive Tage	55	7	62
negative Tage	32	40	72
Insgesamt	87	47	134

$$\chi^2 = 28,66 \implies d = 0,001;$$

somit beträgt die Irrtumswahrscheinlichkeit 0,1 %

Tabelle Nr. 13:

Beziehung zwischen dem klinischen Endotoxin-Index und den höchsten Endotoxinkonzentrationen im Blut des entsprechenden Tages. Die Zahlen in den Spalten stellen die Anzahl der gemessenen Tage bei 14 Patienten dar.

Endotoxinkonzentrationen in ng/ml	Endotoxin-Index		Insgesamt Tage
	positive Tage	negative Tage	
0	7	40	47
0,1	14	16	30
1	11	8	19
10	14	6	20
100	12	2	14
1000	4	0	4
Insgesamt	62	72	134

$$\chi^2_5 = 37,6 \implies < = 0,001;$$

somit beträgt die Irrtumswahrscheinlichkeit 0,1 %.

6. Diskussion

6.1 Allgemeines

Aus tierexperimentellen und klinischen Beobachtungen ist bekannt, daß die Endotoxinaemie auf Grund ihrer direkten und indirekten Einwirkungen auf Zell- und Organsysteme die wichtigste Ursache für die hohe Letalität der gramnegativen Peritonitis ist (Beger et al. 1980, Cuevas et al. 1972, Schreiber et al. 1971, Schüller et al. 1978, Wachsmuth 1965).

Bis jetzt bestanden jedoch Schwierigkeiten, Endotoxin im Blut von Patienten mit gramnegativer Peritonitis oder Sepsis nachzuweisen und es gab große Unterschiede hinsichtlich der Beurteilung einer Korrelation zwischen der Endotoxinaemie und dem klinischen Verlauf.

6.2 Endotoxinnachweis bei Patienten mit bakterieller Peritonitis oder anderen gramnegativen Infektionen

Zwar fanden Levin et al. (16) bei 89 Patienten mit gramnegativer Sepsis eine gute Korrelation zwischen Erregernachweis und Endotoxinaemie. Fossard et al. (9 a) konnten mit dem durch die Chloroformextraktion modifizierten LAL-Test im Blut und im Peritonealdialysat von 6 Patienten mit Peritonitis in 13 von 17 Messungen Endotoxin nachweisen. Ebenfalls mit dieser Methode wiesen Cardis et al. (3 a) im Blut von 23 Patienten mit gramnegativen Infektionen unterschiedlichster Genese Endotoxin nach. Elin et al. (8) hielten jedoch den LAL-Test zum Nachweis einer Endo-

toxinaemie bei Patienten mit gramnegativen Infektionen für ungeeignet. So fanden sie bei nur 48 von 237 Blutentnahmen bei 111 Patienten mit gramnegativen Infektionen Endotoxin. Martinez et al. (21 a) fanden nur bei 2 von 18 Patienten mit schweren Infektionen durch gramnegative Keime Endotoxin. Russel et al. (25 a) konnten keine Korrelation zwischen der Endotoxinaemie und dem Auftreten eines septischen Schocks oder der Letalität feststellen. Sie hielten den LAL-Test unter klinischen Bedingungen nur begrenzt tauglich für den Nachweis einer Endotoxinaemie. Zu demselben Schluß gelangten Feldmann et al. (9 b), als sie bei nur 2 von 28 Patienten mit gramnegativen Infektionen eine Endotoxinaemie messen konnten.

In dieser Arbeit konnte bei allen Patienten mit gramnegativer Peritonitis mit Hilfe des durch die Phenolextraktionsmethode modifizierten LAL-Testes im Verlauf der Erkrankung eine Endotoxinaemie nachgewiesen werden. Bei 11 von 14 Patienten war der Endotoxinnachweis bereits in den ersten 48 h positiv, 6 von 14 Patienten wiesen an jedem Beobachtungstag wenigstens eine positive Endotoxinmessung auf. Insgesamt waren von den 595 im Blut durchgeführten Endotoxinmessungen 287 Proben positiv. Das entspricht einer Prozentzahl von 48 %.

Ebenso konnten bei 398 Endotoxinbestimmungen im Peritonealdialysat von 14 Patienten mit gramnegativer

Peritonitis 306 positive Endotoxinmessungen durchgeführt werden.

Diese im Vergleich zu anderen Arbeiten, insbesondere denen von Elin et al. (8), Martinez et al. (21 a), Russel et al. (25 a) und Feldmann et al. (9 b), hohe Prozentzahl von positiven Endotoxinmessungen ist auf drei Ursachen zurückzuführen.

Zum einen wurden in dieser Arbeit ausschließlich Patienten mit gramnegativer Peritonitis beobachtet. Es ist bekannt, daß bei dieser Erkrankung zusätzlich zu dem von dem Infektionsherd freigesetzten Endotoxin große Mengen von Endotoxin im Blut aus dem Zerfall von gramnegativen Bakterien im Darmlumen stammen (Cuevas et al.- 1972), (Cuevas et al. - 1973). Somit müßte die Endotoxinkonzentration im Blut bei Patienten mit gramnegativer Peritonitis generell höher liegen und damit leichter nachweisbar sein als bei Patienten mit gramnegativen Infektionen anderer Genese.

Außerdem wurde in dieser Arbeit zum Nachweis einer Endotoxinaemie der durch die Phenolextraktionsmethode modifizierte LAL-Test verwendet, der eine höhere Sensitivität bezüglich der Endotoxinbestimmung besitzt als andere Methoden (Zacherl et al. - 1982).

Schließlich wurden bei jedem Patienten mindestens zwei Endotoxinnachweise pro Tag während der gesamten Erkrankungszeit durchgeführt, so daß eine große Zahl von Messungen pro Patient zur Verfügung stand. Hiermit sollte der Möglichkeit Rechnung getragen werden,

daß die Endotoxinkonzentrationen im Blut von Patienten mit Peritonitis nicht während des ganzen Krankheitsverlaufs konstant positiv sind und nur häufige Endotoxinmessungen eine zuverlässige Aussage über Höhe, Verlauf und Dauer der Endotoxinaemie zulassen.

6.3 Tagesprofile der Endotoxinkonzentrationen

Daß diese Annahme gerechtfertigt ist, zeigen die Tagesprofile der Endotoxinkonzentrationen von 4 Patienten an insgesamt 13 Tagen. Bei Patient Nr. 8, Nr. 10 und Nr. 14 sind die Endotoxinkonzentrationen erheblichen Schwankungen unterworfen. So sind Sprünge innerhalb einer Stunde von 0 ng/ml auf 100 ng/ml oder auf 1000 ng/ml oft zu verzeichnen. Bei Patient Nr. 8 gibt es während der 10-tägigen Beobachtungszeit nur 5 Phasen zwischen 16.00 und 24 h, an denen die Endotoxinkonzentrationen im Blut relativ konstant sind.

6.4 Korrelation zwischen Endotoxinaemie und klinischem Verlauf

Weiterhin wurde untersucht, ob eine Korrelation zwischen dem klinischen Verlauf der Peritonitis und der Höhe und Dauer der Endotoxinaemie besteht. Zunächst wurde als klinisches Kriterium der Schwere der Erkrankung die Letalität herangezogen und mit den gemessenen Endotoxinkonzentrationen verglichen. Die Gruppe der gestorbenen Patienten hat, wie Abbildung Nr. 4 zeigt, sowohl während der ersten 48 h und der gesamten Meßzeit als auch während der letzten 72 h signifikant

höhere Endotoxinkonzentrationen als die Gruppe der Überlebenden. Somit ergibt sich eine eindeutige Korrelation zwischen der Letalität und der Schwere der Endotoxinaemie. Auch im Verlauf der Peritonitis konnte eine Korrelation zwischen Klinik, zusammengefaßt in dem Endotoxin-Index, und der Endotoxinaemie festgestellt werden. Tabelle Nr. 10 zeigt, daß von 62 Endotoxin-Index-positiven Tagen, also Tagen, an denen klinisch Endotoxin im Blut der Patienten vermutet wird, 55 Tage Endotoxin-positiv waren. Nur 32 der insgesamt 72 Endotoxin-Index-negativen Tage zeigten eine oder mehr positive Endotoxinmessungen. Tabelle Nr. 11 zeigt, daß an diesen 32 Endotoxin-Index-negativen Tagen mit positivem Endotoxinbefund signifikant niedrigere Endotoxinkonzentrationen gemessen wurden als an den Endotoxin-Index-positiven Tagen.

6.5 Klinische Bedeutung des Endotoxinnachweises

Nachdem eine gute Korrelation zwischen dem klinischen Verlauf der gramnegativen Peritonitis und der Endotoxinaemie hergestellt werden konnte, wurde die Frage nach der klinischen Verwendbarkeit der Endotoxinbestimmungen gestellt.

Vor allem in diagnostischer und prognostischer Hinsicht besitzt die Endotoxinbestimmung im Blut von Patienten mit gramnegativer Peritonitis praktische verwendbare Bedeutung.

Dies zeigen die Endotoxinbestimmungen während der ersten 48 h der Beobachtungszeit: Bei 57,1 % (8 von 14) der Patienten war die erste Endotoxinmessung im Blut positiv; bei 71 % (10 von 14) konnte in den ersten 24 h eine Endotoxinaemie diagnostiziert werden und bei 78,6 % der Patienten war der Endotoxinnachweis in den ersten 48 h positiv. Insofern ist die Endotoxinbestimmung im Blut im Zusammenhang mit dem klinischen Bauchbefund der wichtigste laborchemische Parameter in der Frühdiagnose einer gramnegativen Peritonitis. Die prognostische Bedeutung der Endotoxinbestimmung wird deutlich, wenn man die Mittelwerte der während der ersten 48 h gemessenen Endotoxinkonzentrationen betrachtet: Nimmt man als Grenzwert der Prognose hinsichtlich des Überlebens 1 ng/ml, so lagen in der Gruppe der Gestorbenen 6 von 8 Patienten über diesem Wert. In der Gruppe der Überlebenden war es nur einer von 6. Das heißt: Von 7 Patienten mit einem Mittelwert der Endotoxinkonzentration größer als 1 ng/ml starben 6. Die Prognose von Patienten mit gramnegativer Peritonitis kann also mit der Endotoxinmessung sehr zuverlässig bestimmt werden.

6.6 Die Endotoxikose

Zu der Gesamtbeurteilung der Ergebnisse unter besonderer Berücksichtigung des zeitlichen Ablaufes der Endotoxinaemie und der Korrelation zwischen der Schwere der Peritonitis und den gemessenen Endotoxinkonzentrationen im Blut erscheint es sinnvoll, der durch eine Endo-

toxinaemie bei gramnegativer Peritonitis verursachten Erkrankung einen eigenen Krankheitsbegriff, nämlich die Endotoxikose, zuzuordnen. Wie die Tagesprofile der Endotoxinkonzentrationen zeigen, handelt es sich bei der Endotoxikose nicht um eine einmalige Einschwemmung von Endotoxin in die Blutbahn, sondern um eine im gesamten Verlauf der Erkrankung bestehende Endotoxinaemie. Die Schwere der Endotoxinaemie läßt sich nicht mit dem klinischen Befund eines einzelnen Erfolgsorgans oder -organsystems korrelieren. Die Korrelation der Schwere der Endotoxinaemie zu der Schädigung einer Kombination von Organen im Sinne des Endotoxin-Indexes geht jedoch aus den oben genannten Befunden eindeutig hervor. So läßt sich der Begriff der Endotoxikose wie folgt definieren: Die Endotoxikose ist eine Erkrankung, die durch mehrtägige kontinuierliche Endotoxinaemie geringerer oder höherer Konzentration verursacht wird und stets zu der Störung einer Vielzahl von Organen führt, wobei im individuellen Fall die Schädigung eines bestimmten Erfolgsorgans der Endotoxinaemie nicht obligatorisch ist. Schwere Grade der Endotoxikose führen zum Tod des Patienten.

7. Zusammenfassung der Ergebnisse und Beantwortung der eingangs gestellten Fragen

Es wurden bei 14 Patienten mit gramnegativer Peritonitis an insgesamt 134 Tagen von 595 Blutproben 287 Endotoxin-positive Proben festgestellt. Bei jedem der Patienten konnte im Verlauf der Erkrankung eine Endotoxinaemie diagnostiziert werden.

Die Höhe und Dauer dieser Endotoxinaemie sind, wie die Tagesprofile der Endotoxinkonzentrationen zeigen, starken Schwankungen unterworfen. Trotzdem konnte eine Korrelation zwischen klinischem Verlauf und der Endotoxinaemie nachgewiesen werden. Die Endotoxinmessungen waren mit der Letalität und dem klinischen Endotoxin-Index korrelierbar.

Die diagnostische und prognostische Bedeutung der Endotoxinmessungen zeigte sich in den Endotoxinmessungen während der ersten 48 h: 11 von 14 Patienten (77 %) wiesen während dieser Zeit eine Endotoxinaemie auf. Somit kann die Endotoxinbestimmung als der wichtigste laborchemische Parameter in der Diagnose der eitrigen Peritonitis angesehen werden.

Bei 6 von 8 der gestorbenen Patienten lag der Mittelwert der Endotoxinkonzentrationen während der ersten 48 h über 1 ng/ml. In der Gruppe der Überlebenden war es nur einer von 6 Patienten, was die prognostische Bedeutung der Endotoxinbestimmungen verdeutlicht.

Abstract

The correlation between the occurrence of endotoxaemia in patients with gramnegative peritonitis and the clinical status of these patients has been investigated.

14 patients suffering from peritonitis have been investigated. The age was ranging from 40 to 80 years. 57 % of the patients died. At 7 patients the peritonitis was caused by a perforation of the gut. Two other patients suffered from pancreatitis and mesenterial infarction.

From these 14 patients we gained 595 samples of blood on the whole. These samples were investigated for endotoxin using a modified LAL test. All patients were shown to have endotoxaemia.

There was a good correlation between positive tests für endotoxin and the clinical signs of endotoxaemia. Patients who died from peritonitis had a significantly higher concentration of endotoxin in blood than patients who survived. During periods of pathological laboratory findings of creatinine, leucocytes, platelets or fever the patients showed significantly higher concentrations of endotoxin than during periods with normal laboratory findings.

11 of 14 patients showed positive endotoxin tests during the first 48 hours of peritonitis. That shows

the diagnostical value of the LAL test. 6 of 8 patients who died had a higher concentration of endotoxin than 1 ng/ml. Only one of the patients who survived had a higher concentration of endotoxin than 1 ng/ml. So the endotoxin test is of high prognostical value in peritonitis.

Beantwortung der eingangs gestellten Fragen:

Kommt es bei bakterieller Peritonitis zu einer meßbaren Endotoxinaemie?

Bei Patienten mit gramnegativer Peritonitis kommt es im Verlauf der Erkrankung regelmäßig zu einer Endotoxinaemie. Höhe und Dauer der Endotoxinaemie sind starken Schwankungen unterworfen.

Kann im Peritonitisexsudat und in der Peritonitislava-geflüssigkeit Endotoxin nachgewiesen werden?

In der Peritonitisspülflüssigkeit und im Peritonitisexsudat von Patienten mit gramnegativer Peritonitis kann mit dem LAL-Test regelmäßig Endotoxin nachgewiesen werden.

Besteht bei Patienten mit gramnegativer Peritonitis eine Korrelation zwischen klinischem Verlauf und der Endotoxinkonzentration?

Es besteht eine Korrelation zwischen der Letalität und der Endotoxinaemie. Die Endotoxinkonzentrationen sind während der gesamten Erkrankung bei den gestorbenen Patienten signifikant höher als bei den Überlebenden. Auch besteht eine Korrelation zwischen pathologisch veränderten Werten für Kreatinin, Thrombozyten, Temperatur und Leukozyten, zusammengefaßt im Endotoxin-Index, und der Endotoxinkonzentration im Blut von Patienten mit gramnegativer Peritonitis.

8. Literaturverzeichnis

1. Abdelnoor, A. M. Liang Chang, H., Phuc Hong Pham et al.:
Lack of Relationship between Toxicity and Bone Marrow Cell Colony Stimulating Activity of Endotoxin Preparations, Proc of the Soc for Exp Biol and Med 163, 15 - 18 (1980)
2. Bartl, B., Schauer, A., et al.:
Changes of the Bone Marrow in Endotoxin Shock, aus Urbaschek, B., Gram Negative Bacterial Infections 1975, 206 - 210 (1975)
3. Beger, H. G., Kraas, E., Bittner, R.:
Endotoxinschock, Erkennung und Behandlung, Langenbecks Arch. Chir. 352, 307 - 310 (1980)
4. Boivin, A., Mesrobian, I.,:
Technique pour la preparation des polysaccharides microbiens specifiques. C.R. Seance Soc. Biol. Filiales 113, 490 (1933)
5. Caridis, D. T., B. Reinhold, P. W. H. Woodruff, J. Fine:
Endotoxemie in Man, Lancet I, 1381 (1972)
6. Clowes, G. H. A.:
The Pulmonary Response to Sepsis and Endotoxin, aus Urbaschek, B., Gram Negative Bacterial Infections 1975, 248 - 256 (1975)
7. Cooperstock, M. S., R. P. Tucker, et al.:
Possible pathogenic role of Endotoxin in Reyes Syndrom, Lancet I, 1272 (1975)
8. Cuevas, P., Fine, J.:
Production of Fatal Endotoxinshock by vasoactive Substances. Gastroenterology, 64: 285 (1973)
9. Cuevas, P., Fine, J., Role of Intraintestinal Endotoxin in Death from Peritonitis, Surg, Gyn and Obst 134, 953 - 957 (1972)
10. Daniele, R., Lymphatic Absorption of Intraperitoneal Endotoxin in the Dog, Surgery, 67 No 3, 484 - 487 (Mar 1970)
11. Elin, R. J., Wolff, F. B.:
Nonspecificity of the LAL-Test, J. Inf. Dis. 128, 3 349 (1973)

12. Elin, R. J., Robinson, R. A.:
Lack of Clinical Usefulness of the Limulus Test in the
Diagnosis of Endotoxemia, New Eng. J. of Med. 521 -
524 (Sep 1975)
13. Feldman, S., T. A. Pearson:
The Limulus Test and gram-negative bacillary sepsis.
Am. J. Dis. Child., 128, 172 (1974)
14. Fossard, D. P., V. V. Kakkar, P. A. Elsey:
Assesment of Limulus test for detecting endotoxemia.
Br. Med. J., 2, 465 (1974)
15. Galanos, C., Rietschel, E. T. Lüderitz, O., et al.:
Interaction of Lipopolysaccharides and Lipid A with
Complement Europ. J. Biochem. 19 , 143 - 152
(1971)
16. Gans, H., Matsumoto, K.:
On the Escape of Endotoxin from the Intestine, aus
Urbaschek, B., Gram Negative Bacterial Infections 1975,
429 - 435 (1975)
17. Gunnar, R. M., Loeb, H. S. et al.:
Hemodynamic Measurements in Bacteremia and Septic Shock
in Man, J. Inf. Dis. 128 (Jul 1973) 295 - 298 (1973)
18. Mardaway, R. W.:
Endotoxemic Shock, Dis. Col. Rec., 23, 597 (1980)
19. Hinshaw, L. B., Jordan, M. M.:
Histamine Relaease and Endotoxin Shock in Primate,
J. Clin. Invest., 40 1631 (1961)
20. Kass, E. H., Porter, P. J., et el.:
Clinical and Experimental Observations on the Signifi-
cance of Endotoxemia, J. Inf. Dis. 128, Jul 299-
302 (1973)
21. Levin, J., Bang, F. B.:
Clottable Protein in Limulus, Thromb. Diath. Haemorrh.
19 186 - 197 (1968)
22. Levin, J., Poore, T. E. et al.:
Detection of Endotoxin in the Blood of Patients with
Sepsis Due to Gramnegative Bacteria, New Engl. J. Med.,
283 , 1313-1316 (1970)
23. Levin, J., Poore, T. R., et al.:
Gram Negative Sepsis, Detection of Endotoxemia with
Limulus Test. Ann. Intern. Med. 76 , 1 - 7
(1972)

24. Levin, J., Tomasulo, P. A.:
Detection of Endotoxin in Human Blood J. Lab. Clin.
Med. 25 903 - 911 (1970)
25. Liehr, H., Grün, M.:
Endotoxin induced liver necrosis, Gut. 16:429
(1975)
26. Liehr, H., Grün, M. et al.:
Endotoxinaemie bei Leberzirrhose ,
Zeitschrift für Gastroenterologie 1/76: 15 - 23 (1976)
27. Lüscher, E. F.:
The activation of intravascular Coagulation by endo-
toxin, aus Urbaschek, B., 1975, Gram negative bacterial
infections, 357 (1975)
28. Martinez, G., R. Quintiliani, R. Tilton:
Clinical experience on the detection of endotoxemia
with the Limulus Test, J. Infect. Dis., 127, 102 (1973)
29. McCabe, W. R.:
Antibiotics and endotoxin shock. Bull. N. Y. Acad. Med.
51 (9): 1084 (1975)
30. Morgan, W. T. J.:
Bacterial polysaccharides. Extraction with diethylene
glycol. In: Methods in Carbohydrate Chemistry.
Academ. press. Vol V. p. 80 (1965)
31. Müller-Berghaus, G., Bohn, E. et al.:
Activation of intravascular coagulation by endo-
toxin. Brit. J. Haem. 33:213 (1976)
32. Neuhof, H., Lasch, H. G.:
Schock infolge bakterieller Infektion. Chirurg.
45:111 (1974)
33. Rai, D. K., Gupta, L. P. et al.:
A study of microcirculation in endotoxin shock.
Surg. Gyn. Obst. 139:11 (1974)
34. Reinhold, R. B., Fine, J.:
A technique of quantitative measurement of endo-
toxin in human plasma. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.
137:334 (1971)
35. Saba, H. J., Herion, J. C., et al.:
Influence of endotoxin on coagulation activity
of leucozytes. Proc. Soc. exp. Biol. 142:614 (1973)

36. Schauer, A.:
Initial liberation of biogenic amines and effect of
further mediators following application of endotoxins,
aus Urbaschek, B., 1975, Gram negative bacterial in-
fections, 315 (1975)
37. Schreiber, H. W., v. Ackeren, H, et al.:
Septische Erkrankungen der Bauchhöhle, Chirug.
42:346 (1971)
38. Schüßler, P., Eisenburg, J. et al.:
Neuere Aspekte zur Bedeutung von Endotoxinen bei
einigen gastrointestinalen Erkrankungen.
Fortschritte der Medizin 41:2057 (1978)
39. Solum, N. O.:
Some characteristics of the clottable protein of
Limulus polythemus blood cells. Thromb. Diath. Haemorrh.
23:170 (1970)
40. Solum, N. O.:
The coagulation of the clottable protein of
Limulus polyphemus leucozytes. Thromb. Res. 2:55 (1973)
41. Tomasulo, P. A.:
Correlation of LAL-assay with accepted endotoxin
assays. Proc. Clin. Biol. Res. 29:293 (1979)
42. Wachsmuth, W.:
Peritonitis.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 313:146 (1965)
43. Westphal, O.:
Bacterial endotoxins. Int. Archs. Allergy appl.
Immun. 49:1 (1975)
44. Wolff, S. M.:
Biological effects of bacterial endotoxins in
man. J. Inf. Dis. 128S: S259 (1973)
45. Wolf, S. M., M. Dinarello:
Pathogenesis of fever, N. Eng. J. Med. (1975)
46. Young, N. S., Levin, J.:
An invertebrated coagulation system. J. Clin.
Invest. 51:1790 (1972)
47. Zacherl, H., H. G. Beger, B. Kade, E. Marzinzig:
Die Phenolextraktion von Endotoxin aus Blut,
Dissertation, Berlin 1982

9. Patientendat.

Patient Nr. 1

Name: A. A.
 geb. am 08. 11. 1898
 Alter: 80 Jahre
 Geschlecht: männlich

Diagnose:
 Einweisungsdiagnose: Unklares Abdomen
 OP-Diagnose: Perforiertes Ulcus duodeni
 Diffuse eitrige Peritonitis

Operation:
 Zeit zwischen Beginn der Symptome und OP: 12 Stunden
 Vorgehen: Übernähung des Ulcus
 Peritoneallavage
 Einlage von 4 Tenkhoffkathedern

Therapie:
 1) Peritonealdialyse
 2) Antibiotika
 3) Beatmung: Mech. Beatmung am OP-Tag

Komplikationen:
 1) Schüttelfrost
 3) Nierensuffizienz
 7) Pulmonale Insuffizienz

Zeit auf der Wachstat.: 5 Tage
Peritonitisdauer: 4 Tage
Keime: Enterobacter cloacae
Weitere Erkrankungen: Herzinsuffizienz
Verlauf: Überlebt

Patient Nr. 2

Name: E. A.
 geb. am 04. 02. 1936
 Alter: 43 Jahre
 Geschlecht: männlich

Diagnose:
 Einweisungsdiagnose: Mesenterialinfarkt
 OP-Diagnose: Mesenterialinfarkt

Operation:
 Zeit Symptombeginn - OP: 3 Tage
 Ileumresektion

Therapie:
 2) Antibiotika
 3) Beatmung
 4) Bluttransfusionen
 6) Kortikosteroide

Komplikationen:
 3) Nierensuffizienz
 5) Septischer Schock
 7) Pulmonale Insuffizienz

Peritonitisdauer: 2 Tage
Keime: 2) Blut: Vergrünende Streptococcen
Verlauf: Überlebt

geb. am 19. 02. 1926
Geschlecht: männlich

Name: K. K.
Alter: 53 Jahre

Diagnose:
Einweisungsdiagnose:

OP-Diagnose:

Operation:
1. OP:

Perforiertes Ulcus Ventriculi
Perforiertes Ulcus Ventriculi

Ulcusüberordnung
selektiv-proximale Vagotomie
4 Tenhoffkatheder

Im postOp Verlauf Temperatur-
erhöhung.

Verdacht auf intraabdominelle
Abszessbildung - Melaparatomie

2 Intraabdominelle Abszesse
Drainage

Lavage der Bauchhöhle
Tenhoffkatheder

Endotoxinabnahmen nach 2. OP

Therapie:

1) Peritonealdialyse
2) Antibiotika
3) Bluttransfusionen

Komplikationen:

Ø

Peritonitisdauer:

4 Tage

Keine:

1) Peritonealflüssigkeit:
Enterobacter aerogenes
vergrünende Streptococci

Verlauf:

Überlebt

geb. am 24. 01. 1930
Geschlecht: männlich

Name: M. B.
Alter: 48 Jahre

Diagnose:

Einweisungsdiagnose:

OP-Diagnose:

Akutes Abdomen
Perforiertes Ulcus Ventriculi
Perforiertes Ulcus Ventriculi
Diffuse Peritonitis

Operation:

Zeitintervall Symptombeginn - OP: 4 Tage

Vorgehen:

Übernähen der Perforation
Peritoneallavage
4 Tenhoffkatheder

Therapie:

1) Peritonealdialyse
2) Antibiotika

Komplikationen:

Ø

Peritonitisdauer:

1 Tag

Zeit auf der Wächstat.:

11 Tage

Keine:

Enterobacter cloacae

Verlauf:

Überlebt

Patient Nr. 5

geb. am 03. 08. 1938
Geschlecht: weiblich

Name: K. H.
Alter: 40 Jahre

Diagnose:
Einweisungsdiagnose:

Verdacht auf mechanischen
Ileus

OP-Diagnose:

Gedeckt perforierte Appendix

Operation:

Zeit zwischen Beginn der Symptome und OP: 4 Tage (unter Anti-
biotikabeh.)

Vorgehen:

Therapie:

2) Antibiotika

Komplikationen:

0

Zeit auf der Wächstat.:

8 Tage

Keime:

1) Bauchhohlenabstrich: 0
2) Mundabstrich: E. coli

Peritonitisdauer:

2 Tage

Verlauf:

Überlebt

Patient Nr. 6

geb. am 11. 08. 1922
Geschlecht: männlich

Name: S. H.
Alter: 58 Jahre

Diagnose:

Einweisungsdiagnose:

Ulcusperforation

OP-Diagnose:

Perforiertes Ulcus ventriculi
Diffuse Peritonitis

Operation:

Überhöhung des Ulcus
Peritoneallavage
Einlage von 3 Tenckhoff-Kathedern

Zeitintervall Symptombeginn - OP: Ca. 12 Stunden

Therapie:

1) Peritonealdialyse

2) Antibiotika

4) Bluttransfusionen: 9 Trans-
fusionen

7) Reoperation

Komplikationen:

1) Schüttelfrost

6) intraabdomineller Abszess

Peritonitisdauer:

1 Tag

Wächstat.-Aufenthalt:

17 Tage

Keime:

1) Peritonealdialysat: E. coli
Enterobacter cloacae

Verlauf:

Überlebt

Name: B. E.
geb. am 02. 10. 1915
Alter: 63 Jahre
Geschlecht: männlich

Name: B. R.
geb. am 18. 02. 1937
Alter: 42 Jahre
Geschlecht: weiblich

Name: B. R.
geb. am 18. 02. 1937
Alter: 42 Jahre
Geschlecht: weiblich

Name: B. R.
geb. am 18. 02. 1937
Alter: 42 Jahre
Geschlecht: weiblich

Diagnose:
Einweisungsdiagnose:

1) Sepsis mit Verdacht auf Leberabszesse

Diagnose:
Einweisungsdiagnose:

Peritonitis

OP-Diagnose:

2) V. a. Cholangitis bei Zust. nach Cholezystektomie und Choledochoduodenostomie

Generalisierte Peritonitis unklarer Genese

OP-Diagnose:

3) Zustand nach B II

Diffuse Peritonitis mit intraabdominellen Abszessen

OP-Diagnose:

4) Linksherzinsuffizienz

Peritoneallavage

OP-Diagnose:

5) Diabetes mellitus

Einlage von Tenkhoff-Kathedern

Operation:

Multiple Leberabszesse
Eitrige Peritonitis
Pleurerguss

Abszessentleerung
Debridement der Dünndarmschlingen

Zeit zwischen Beginn der Symptome und OP:

21 Tage (unter antibiot. Behandl.)

Zeit Symptombeginn - OP:

2 Tage

Therapie:

1) Peritonealdialyse
2) Antibiotika
3) Beatmung
4) Bluttransfusionen
5) Katecholamine

Therapie:

1) Peritonealdialyse
2) Antibiotika
3) Beatmung
4) Bluttransfusionen
5) Katecholamine
6) Reoperation

Komplikationen:

1) Schüttelfrost
2) Bewußtlosigkeit

Komplikationen:

2) Bewußtlosigkeit
3) Niereninsuffizienz
4) Herzinsuffizienz
5) Septischer Schock
6) Intraabdomineller Abszess
7) Pulmonale Insuffizienz

Komplikationen:

4 Tage

Peritonitisdauer:

17 Tage

Zeit auf der Wchstst.

1) Peritonealfistulierung
2) Enterobacter cloacae und B. der Farbstoffbildnergruppe

Keime:

1) PD: Enterococci, E. coli
2) Blut: B. Wachstum

Verlauf:

Gestorben

Verlauf:

Gestorben
Herz-Kreislaufversagen bei eitriger Peritonitis

Todesursache:

Gestorben

Todesursache:

Gestorben

Verlauf:

Gestorben

Verlauf:

Gestorben

Todesursache:

Gestorben

Todesursache:

Gestorben

Verlauf:

Gestorben

Verlauf:

Gestorben

Todesursache:

Gestorben

Todesursache:

Gestorben

Verlauf:

Gestorben

Verlauf:

Gestorben

Patient Nr. 9

Geb. am 18. 08. 1933
Geschlecht: weiblich

Name: C. M.
Alter: 45 Jahre

Diagnose:
Einweisungsdiagnose:

Uterusexstirpation wegen Uterus
myomatosis
Peritonitis
septischer Kreislaufchock
Eitrige Peritonitis mit
sekundärem Platzbauch

Op-Diagnose:
(Relaparatomie)

Operation:

Relaparatomie
Revision der Bauchhöhle
Peritoneallavage
Einlegen von 3 Tenckhoff-Kathedern
Zeit 1. OP - Relaparatomie: 6 Tage

Therapie:

- 1) Peritonealdialyse
- 2) Antibiotika
- 3) Beatmung
- 4) Bluttransfusionen
- 6) Katecholamine
- 7) Reoperation

Komplikationen:

- 2) Bewußtlosigkeit
- 3) Niereninsuffizienz
- 5) Septischer Schock: 6 Tage
- 6) Intraabdomineller Abszess
- 7) Pulmonale Insuffizienz
- 8) Reoperation

Peritonitisdauer:

12 Tage

Keime:

- 1) PD: Enterobacter cloacae
- 2) Blut: Ø
- 3) Mundabstrich: Enterobacter
cloacae

Verlauf:

Gestorben

Todesursache:

Herz-Kreislaufversagen mit
pulmonaler Insuffizienz und
Nierenversagen bei Sepsis

Patient Nr. 10

Geb. am 14. 09. 1909
Geschlecht: weiblich

Name: H. G.
Alter: 69 Jahre

Diagnose:

Einweisungsdiagnose:

Akutes Abdomen bei V. a.
stenosierendes Rectum-Carcinom
Tumor im Bereich Sigma/Rectum
V. a. Perforation
Peritonitis

Op-Diagnose:

Operation:

Spülung des Abdomens mit Betaloso-
donnaelösung
Draineinlage
Doppellaufiger Anus praeter trans-
versalis

Zeit Symptombeginn - Op: 14 Tage

Therapie:

- 2) Antibiotika
- 3) Beatmung
- 4) Bluttransfusionen

Komplikationen:

- 3) Niereninsuffizienz
- 4) Herzinsuffizienz
- 7) Pulmonale Insuffizienz

Peritonitisdauer:

9 Tage

Keime:

E. coli

Verlauf:

Gestorben

Todesursache:

Toxisches Herz-Kreislaufversagen
Glob. resp. Insuffizienz

Name: R. H.
Alter: 55 Jahre

geb. am 04. 05. 1923
Geschlecht: weiblich

Diagnose:
Einweisungsdiagnose:

Syndrom der zuführenden Schlinge
nach B II mit Roux-Anastomose
Nephrektomie re.
komp. Niereninsuffizienz II
Hypertonus

OP-Diagnose:

Invasion des Jejunumstumpfes
Blutung aus Magenfundus (Relap.)
Pankreatitis (2. Relap.)

Operation:

Resektion des Jejunumstumpfes
Unterbindung des blutenden
Gefäßes (1. Relap.)
4 Tenkhoff-Katheder (2. Relap.)

Therapie:

- 1) Peritonealdialyse
- 2) Antibiotika
- 3) Beatmung
- 4) Bluttransfusionen
- 5) Kortokosteroide
- 6) Katecholamine
- 7) Reoperationen

Komplikationen:

- 2) Bewußtlosigkeit
- 3) Niereninsuffizienz
- 4) Herzinsuffizienz
- 7) Pulmonale Insuffizienz
- 8) Reoperationen
- 5) Septischer Schock; 2 Tage

Peritonitisdauer:

13 Tage

Keime:

3) Drainabstrich: Pseudomonas
E. coli

Verlauf:

Gestorben

Sektionsbefund:

Globalinsuffizienz bei
septischem Schock

Name: S. H.
Alter: 68 Jahre

geb. am 08. 08. 1910
Geschlecht: weiblich

Diagnose:

Einweisungsdiagnose:

OP-Diagnose:
Akute Pankreatitis
Akute, nekrotisierende Pankrea-
titis
Peritonitis

Operation:

Ausräumungen von Nekrosen
Drainage von Nekrosehöhlen
Tenkhoff-Katheder

Zeit Symptombeginn - Op:

10 Tage (unter Behandlung)

Therapie:

- 1) Peritonealdialyse
- 2) Antibiotika
- 3) Beatmung
- 4) Bluttransfusionen
- 5) Katecholamine

Komplikationen:

- 2) Bewußtlosigkeit
- 3) Niereninsuffizienz
- 7) Pulmonale Insuffizienz
- 8) Reoperation

Peritonitisdauer:

8 Tage

Keime:

- 1) PD: Proteus mirabilis,
massenhaft gramnegative
Stäbchen

Verlauf:

Gestorben

Todesursache:

Rechtsherzversagen bei
eitriger Bronchitis und
Pankreatitis

Patient Nr. 13

geb. am 20. 05. 1998
Geschlecht: weiblich

Name: J. H.
Alter: 80 Jahre

Diagnose:

Einweisungsdiagnose:
OP-Diagnose:

Operation:

Zeit Symptombeginn - OP: 2 Tenkhoff-Katheder
wenigstens 24 Stunden

Therapie:

- 1) Peritonealdialyse
- 2) Antibiotika
- 3) Beatmung
- 4) Bluttransfusionen
- 6) Katecholamine

Komplikationen:

- 3) Niereninsuffizienz
- 4) Herzinsuffizienz
- 5) Septischer Schock
- 7) Pulmonale Insuffizienz

Peritonitisdauer:

1 Tag

Keime:

- 1) PD: Originalkultur ohne Wachstum,
nach Anreicherung:
Enterobacter aerogenes 7.
postOP Tag
Clostridien 0. postOP Tag

Verlauf:

Gestorben

Sektionsbefund:

Pyelonephritis
Cholelithiasis
Niereninsuffizienz
lokale Peritonitis
Exitus im septischen Schock

Patient Nr. 14

geb. am 02. 10. 1908
Geschlecht: männlich

Name: W. L.
Alter: 70 Jahre

Diagnose:

Einweisungsdiagnose:
OP-Diagnose: Akutes Abdomen
Mesenterialinfarkt
Peritonitis

Operation:

Zeit Symptombeginn - OP: 4 Tage
Ileumresektion
4 Tenkhoff-Katheder

Therapie:

- 1) Peritonealdialyse
- 2) Antibiotika
- 3) Beatmung
- 4) Bluttransfusionen
- 5) Kortikosteroide
- 7) Reoperation

Komplikationen:

- 3) Niereninsuffizienz
- 7) Pulmonale Insuffizienz

Peritonitisdauer:

10 Tage

Keime:

- 1) PD: E. coli
Enterococci

Verlauf:

Gestorben

Todesursache:

Toxisches Herz-Kreislaufversagen
während Markoseinleitung

Herrn Prof. Dr. med. Beger danke ich für die Überlassung des Themas, die Stellung des Arbeitsplatzes und für seine zahlreichen Anregungen bei der Abfassung der vorliegenden Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. E. S. Bücherl danke ich für die Hilfe, die mir durch ihn zuteil wurde.

Für ihre Unterstützung bei der Durchführung der Untersuchungen danke ich Frau Elke Mazinzig sowie Herrn Dr. med. et Dr. rer. nat. Bernd Ebeling, der mir in statistischen Fragen weiterhalf.

Lebenslauf:

Am 26. 10. 1957 wurde ich als Sohn von Dr. jur.
Hans Günter Krug und Hanna Krug geb. Felderhoff
in Remscheid geboren.

Ostern 1964 wurde ich in die Mannesmannschule
Remscheid eingeschult. Ab 1968 besuchte ich das
Ernst-Moritz-Arndt-Gymnasium Remscheid, auf dessen
naturwissenschaftlichem Zweig ich 1976 meine
Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1976 nahm ich an der Freien Uni-
versität Berlin mein Medizinstudium auf. Nach der
ärztlichen Vorprüfung im August 1978 legte ich
dort im August 1979 den ersten, im März 1982 den
zweiten und im Juni 1983 den dritten Teil der ärzt-
lichen Prüfung ab.

Seit Juli 1983 arbeite ich als wissenschaftlicher
Mitarbeiter an der Hals - Nasen - Ohrenklinik des
Universitätsklinikums Charlottenburg.

